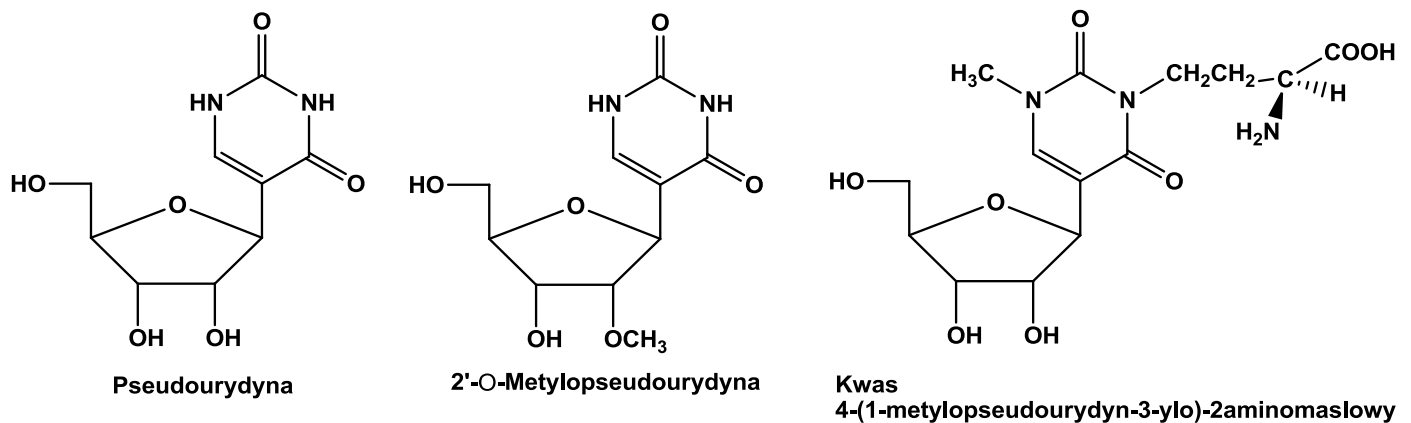


C-Nukleozydy

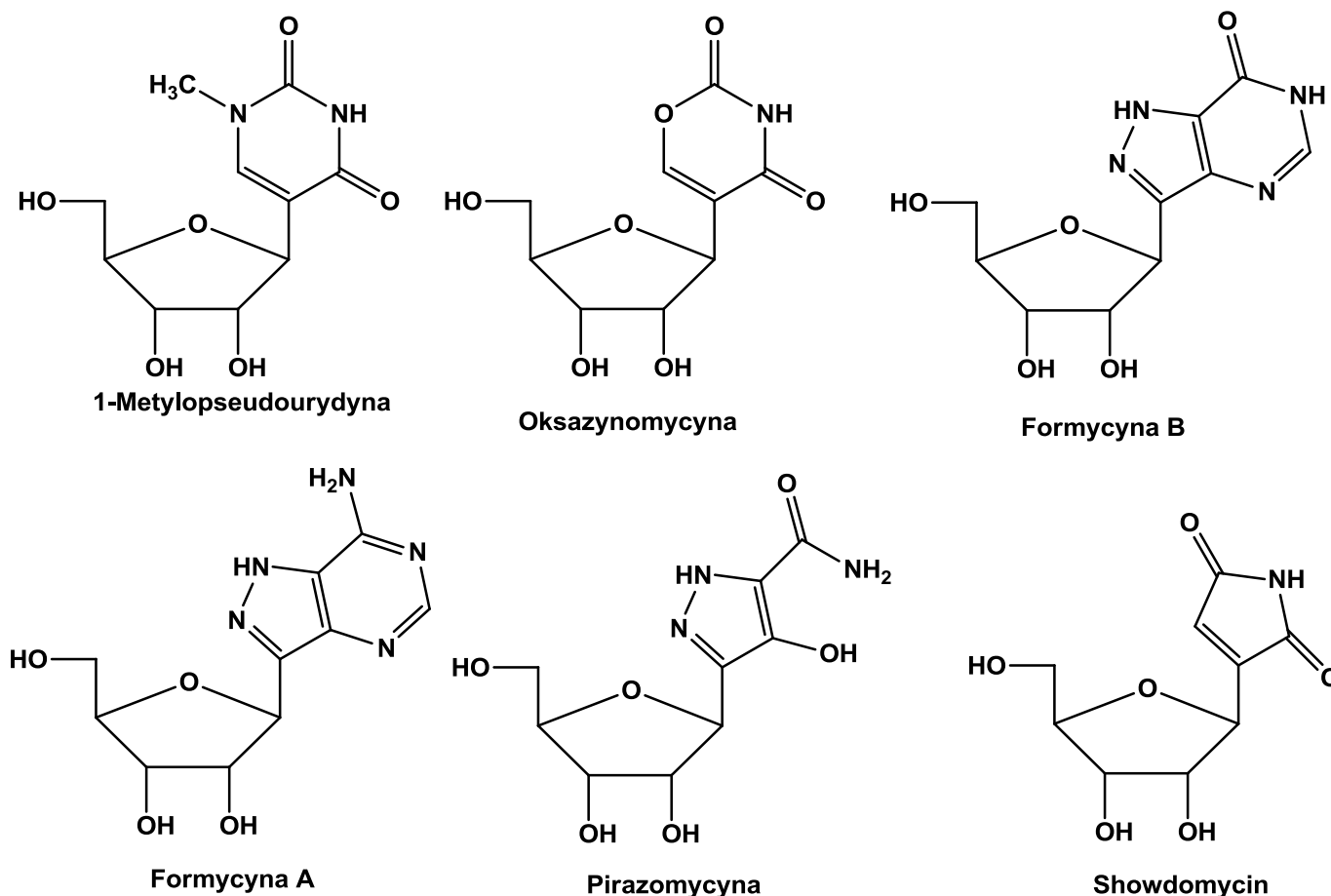
Z próbek transferowego kwasu rybonukleinowego (tRNA) w roku 1957 wydzielono związek, zawierający w swej strukturze pierścień uracylowy i cukrowy, połączone odmiennie niż w klasycznych nukleozydach. Wiązanie glikozydowe łączy anomerycznym atom węgla z węglem C5 pierścienia uracylowego (rys.1). Nukleozydy te nazwano C-nukleozadami, a wydzielony związek pseudourydyną. Często nazywana jest on także ψ -urydynam. Przeprowadzone badania wskazują jednoznacznie, że t-RNA deficytowe w pseudourydynę są niezdolne do uczestniczenia w syntezie białek.



Rys. 1. C-nukleozydy występujące w tRNA

Znacznie później (1964) wydzielono z próbek tRNA wydzielono 2'-O-metylopseudourydynę, która występuje w mniejszych ilościach niż ψ -urydynam. Pochodna kwasu 2-aminomasłowego wydzielono z frakcji 18 S RNA komórek chomika.

Wiele spośród znanych obecnie C-nukleozydów wykazuje aktywność przeciwnowotworową i przeciwwirusową. 1-metylopseudourydyna (Schemat 5.2) została wyizolowana z promieniowców *Streptomyces platenis*, występuje w rRNA i tRNA. Ma ona słabe właściwości antybiotyczne, nie inhibuje bakterii Gram-dodatnich i Gram-ujemnych, wykazuje minimalne właściwości w odniesieniu do wirusa HSV-1, jest nieaktywna w odniesieniu do komórek białaczki L-1210. Natomiast oksazynomycyna (minimycyna) inhibuje wzrost bakterii G+ i G- i niektórych typów nowotworów (mięsaków). Formicyna A wyizolowana z kultur *Nocardia interforma* i *Streptomyces lavendula* silnie inhibuje wzrost komórek raka Ehrlicha, białaczki mysiej L-1210 a także wirusów. Podobnie wysoka aktywność antywirusową i antynowotworową stwierdzono w przypadku innych C-nukleozydów (rys. 2)



Rys. 2. C-nukleozydy o właściwościach antybiotycznych

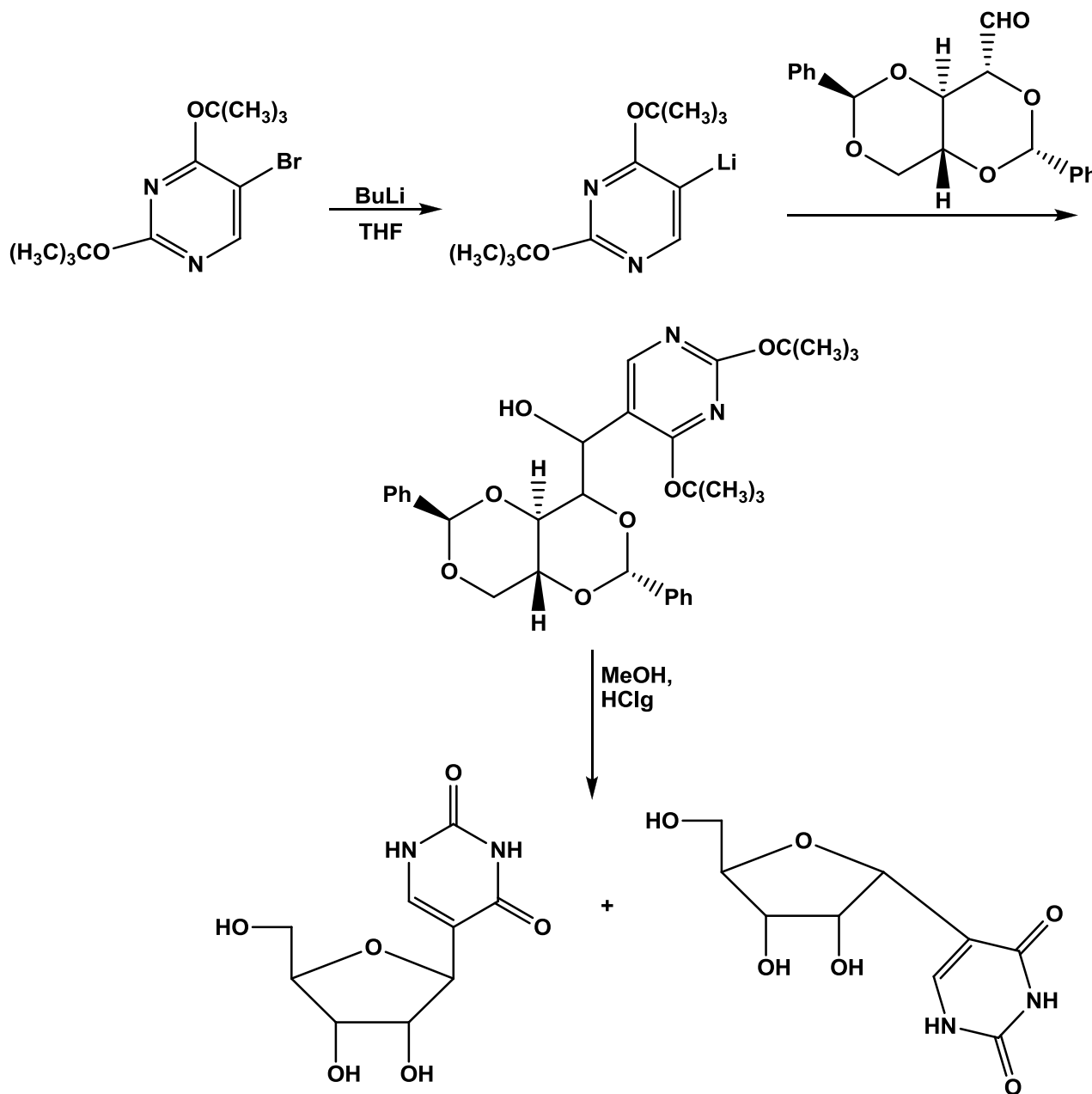
Chemiczne metody syntezy C-nukleozydów są indywidualne dla poszczególnych związków, najczęściej polegają na utworzeniu wiązania pomiędzy węglem anomerycznym odpowiednio zabezpieczonego pierścienia cukrowego a atomem węgla prekursora pierścienia heterocyklicznego, wydajności na ogół są niższe niż te otrzymywane w syntezie klasycznych nukleozydów. Poniżej przedstawiono przykładowe syntezy (Schematy 1 - 3).

Pseudourydynę można otrzymać w prostej trzyetapowej syntezie. 2,4; 3,5-*O*-Dibenzylidenową pochodną *D*-rybozy traktowano 5-litowaną 2,4-di(*t*-butoksy)pirymidyną. Produkt kondensacji poddano, bez wydzielania, działaniu chlorowodoru. Pseudourydynę wydzielono z wyd. 18%, oprócz produktu głównego z mieszaniny poreakcyjnej wydzielono anomer α z wyd. 8%.

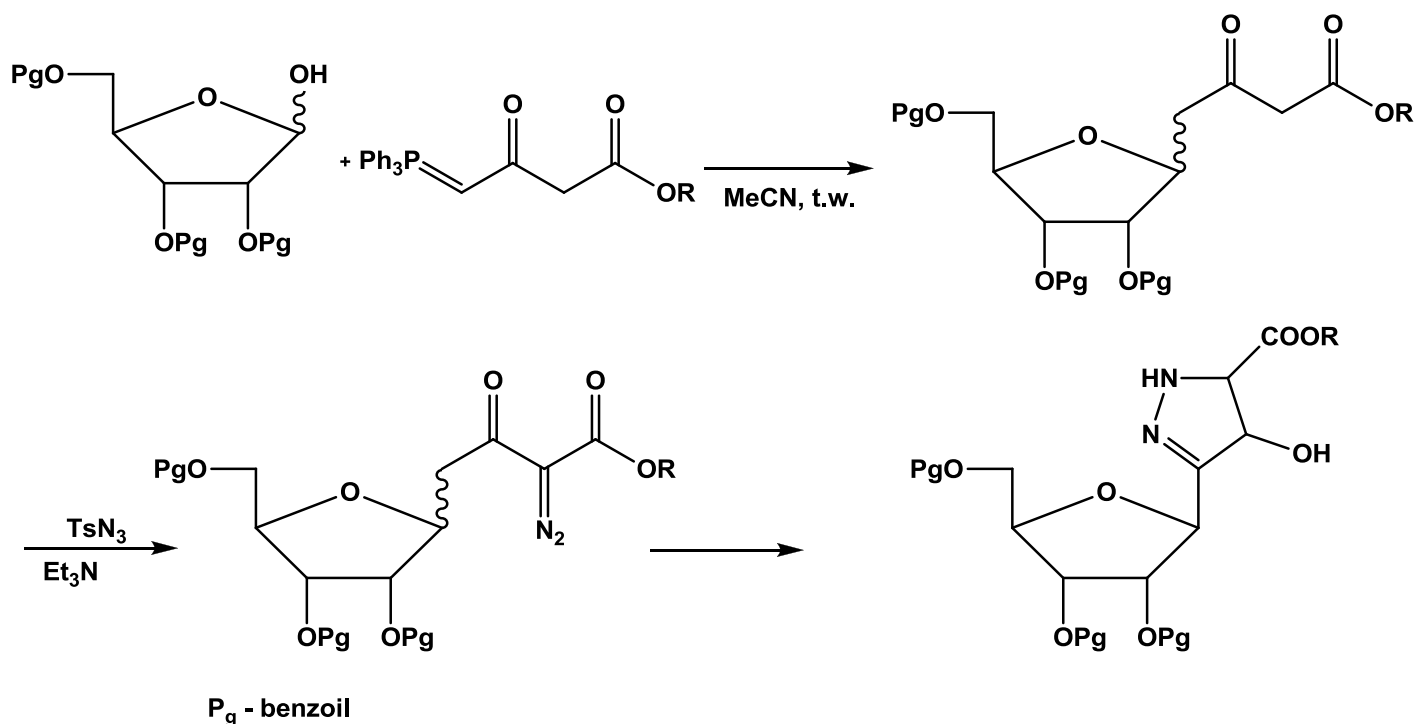
Pirazofurin (pirazomycyna) jest C-nukleozydem, w którym pierścień pirazolowy połączony jest z resztą cukrową wiązaniem pomiędzy węglem anomerycznym a atomem węgla C3 układu heterocyklicznego. 2,3-*O*-Izopropylideno-5-*O*-tritylo-*D*-rybofuranozę poddano reakcji Wittiga z odpowiednim fosforanem, otrzymanym z trifenylfosfiny i γ -chloroacetylooctanu etylu, we wrzącym acetonitrylu. Otrzymany produkt kondensacji, traktowany azydkiem tosyłu w obecności trietyloaminy, ulega ilościowej przemianie w odpowiedni diazoketon (Schemat 2.). Pośredni diazoketon cyklizuje do pochodnej pirazolowej pod



działaniem wodoroku sodu w 1,2-dimetoksyetanie w inertyj atmosferze. Produkt główny (β -anomer) otrzymano z wyd. 42%. Dodatkowo wydzielono drugi anomer z wyd. 21%.

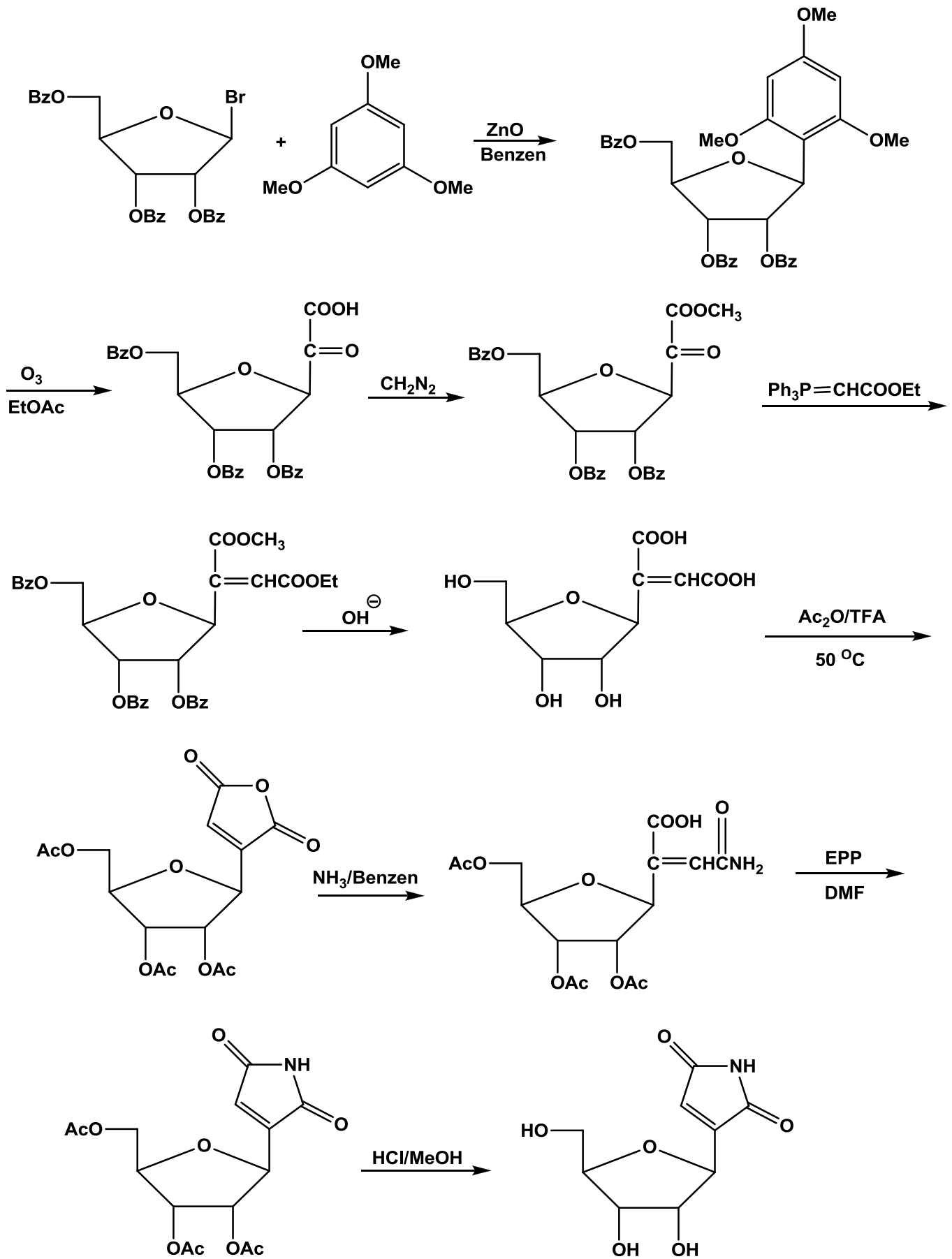


Schemat 1. Synteza pseudourydyny



Schemat 2. Synteza pirazofurinu

Showdomycyn wyizolowana z promieniowców *Streptomyces showdoensis* jest aktywna w stosunku do bakterii G+ i G-. Chociaż inhibuje wiele kinaz, kinazę UMP, fosforylazę urydynową a także transferazę kwasu rybofuranozyloorotowego, to wydaje się, że jej właściwości antybiotyczne związane są ze zdolnością alkilowania reszt merkaptanowych w enzymach. Jedną z możliwych chemicznych metod syntezy polega na alkilowaniu 1,3,5-trimetoksybenzenu bromkiem 2,3,5-tri-*O*-benzoilo-D-rybofuranozyłu w obecności tlenku cynku (schemat 3.). Otrzymany produkt poddano ozonolizie i w wyniku rozszczepienia pierścienia benzenowego otrzymano pochodną α -ketokwasu. Związek ten w następnym etapie poddano metylowaniu diazometanem a następnie reakcji Wittiga. W wyniku tej reakcji powstaje pochodna estru kwasu bursztynowego, która po obróbce w środowisku zasadowym daje wolny kwas, towarzyszy temu rozszczepienie zabezpieczeń estrowych obecnych w pierścieniu cukrowym. Cyklizacja wobec bezwodnika octowego katalizowana kwasem trifluorooctowym, daje bezwodnik kwasu 3- D- rybo-furanozylomaleinowego. W trakcie formowania bezwodnika następuje także acylowanie wolnych grup Hydroksylowych w pierścieniu D-rybofuranozylowym. Ostatnie dwa etapy to konwersja bezwodnika w imid oraz ponowne odbezpieczenie grup hydroksylowych. Całkowita wydajność syntezy nie przekracza 30%.



EPP - tetraetylopiroposforan

Schemat 3. Synteza showdomycin